

## 主 論 文

### High baseline lipoprotein(a) level as a risk factor for coronary artery calcification progression: sub-analysis of a prospective multicenter trial

(血中リポプロテイン a 高値は、冠動脈石灰化進行の危険因子となる：多施設前向き試験のサブ分析)

#### [緒言]

リポプロテイン(a) (Lp (a)) は、低密度リポタンパク質 (LDL) 様粒子であり、アポリポプロテイン B が、単一のジスルフィド結合によってアポリポタンパク (a) に共有結合している粒子である。Lp (a) は動脈内膜に入り、血栓症、炎症および泡沫細胞形成を促進し得ることが報告されている。Lp (a) の血中濃度は主に遺伝的に決まっており、個体および民族のサブグループで大きく異なる。最近の Mendelian randomization study では、LPA 遺伝子座における遺伝的変異があると、血中 Lp (a) 濃度が上昇し、心血管疾患リスクも高くなることが明らかにされている。臨床的に Lp (a) の濃度を調節する方法は、確立されておらず、スタチン等の脂質低下薬でも低下させることができない。

コンピュータ断層撮影法 (CT) によって計測される冠動脈石灰化 (CAC) は、冠動脈疾患のリスク評価のための優れたマーカーであることが知られている。

我々は最近、スタチン治療中高コレステロール血症患者を高用量ピタバスタチン治療群、標準的ピタバスタチン治療群、標準的ピタバスタチン治療群にエイコサペンタエン酸を追加した群の 3 群に分け、CAC の年間進行を評価した多施設前向き研究 (PEACH study) を報告した。この研究では、スタチン療法を受けている高コレステロール血症患者の Lp (a) 濃度と CAC の年次進行との関連性を分析する。

#### [対象と方法]

##### 倫理的配慮

principal study は、2010 年 5 月から 2011 年 8 月の間に実施された、多施設前向き試験であり、UMIN 臨床試験登録簿に登録されている。

##### 研究デザイン

本研究は、PEACH 研究のサブ分析である。PEACH 研究は、2010 年 5 月から 2011 年 8 月の間に実施された、多施設前向き試験である。対象は、高コレステロール血症 (スクリーニングで LDL $\geq$ 140mg/dL またはスタチン投与中) および CVD の既往がない Agatston スコア 1~999 の成人 (> 20 歳) である。PCI および CABG を含む冠動脈再建術の既往、Agatston スコアが 0 以下または 1000 以上、家族性高コレステロール血症、シクロスポリンの使用、スタチン以外の脂質低下剤の使用症例は除外した。

参加者は、スタチン治療中高コレステロール血症患者を高用量ピタバスタチン治療群、標準的ピタバスタチン治療群、標準的ピタバスタチン治療にエイコサペンタエン酸を追加した群の3群にランダムに割り付けられ、1年間のフォローアップ後にMDCTと血液検査を再度実施した。この内、Lp(a)の解析が可能であった147症例でサブ解析が行われた。サブ研究の結果、Lp(a)濃度とCACの年間進行(Agatston score)との間の関連が得られた。

### MDCT画像とCAG解析

各施設でAgatstonスコアの合計が作成され、このスコアを今回調査の対象とした。症例はCAC進行の重症度に応じて、進行なし、 $0 < \text{CAC 進行} \leq 100$ 、および $\text{CAC 進行} > 100$ の3つのグループに分けられた。CACの進行は、1年以上経過した後のCAC増加量として定義された。

### リスクファクターと生化学的分析

各参加者について、人口統計、喫煙状況、投薬に関するデータを収集した。喫煙中とは、過去1年間にタバコの喫煙歴として定義された。糖尿病はアメリカ糖尿病協会の基準、または糖尿病治療歴に基づいて定義された。高血圧は、座位血圧が $140 / 90 \text{ mmHg}$ 以上であるか、または降圧薬で治療中であると定義された。BMIは、体重(kg)を身長(m)の平方で割って計算した。

すべての検査値は、独立した施設(SRL、東京、日本)で測定された。Standard enzymatic methodsを用いて、総コレステロール、高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール、LDLコレステロール、およびトリグリセリドを測定した。高感度C反応性タンパク質レベルは、assay (Roche-Hitachi; Hitachi, Tokyo, Japan)を用いて決定した。残った血清を分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存し、enzyme-linked immunosorbent assay (Shino-Test Corp, Tokyo, Japan)を用いて、Lp(a)の血清濃度を測定した。

### 統計分析

連続変数は、平均(標準偏差)または中央値(25パーセンタイル、75パーセンタイル)で表記した。カテゴリ変数は頻度と割合(%)で表記した。群間の連続変数は、Kruskal-Wallis検定を用いて比較した。カテゴリ変数は、カイ2乗検定を使用して比較した。Lp(a)と他のパラメータとの間の関係は、ピアソンの相関係数を用いて評価した。Kolmogorov-Smirnov検定によって正規分布していないと判定されたデータは、線形回帰分析の前に対数変換された。

Lp(a)濃度( $> 30 \text{ mg/dL}$ および $< 30 \text{ mg/dL}$ )に関連するCAC進行のオッズ比(OR)は、ロジスティック分析を実施して95%信頼区間(95%CI)で決定した。多変量ロジスティックモデルには、年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙中の有無、BMIおよび主解析での治療

群（ピタバスタチン 2 mg/日、ピタバスタチン 4mg/日、ピタバスタチン 4mg/日+EPA 1800mg/日）という変数を入力した。p 値<0.05 で統計的に有意と判定した。統計解析は、Windows (SPC) 27.0 for Windows (IBM Corp, Armonk, NY) を用いて行った

#### [結果]

平均年齢は 67 歳、男性は 54%であった。高血圧および糖尿病患者の割合は、それぞれ 81%および 27%であった。Lp (a) 濃度の中央値は 10.2mg / dL であり、症例の 9.5% (n = 14) は Lp (a) > 30mg / dL であった (Table1)。

#### 各種パラメータと Lp (a) 濃度の関連

Lp (a) 濃度および他のパラメータとの二変量相関分析は、年齢が正の相関を示し、中性脂肪が Lp (a) 濃度と負の相関があることを示した (Table2)。Lp (a) 濃度と CAC スコアとの間に相関はない。

#### CAC 進展による変数の比較

1 年間の追跡調査で、110 人の患者 (75%) に CAC の進行が認められた。CAC 進行がない群、 $0 < \text{CAC 進行} \leq 100$  の群、CAC 進行 > 100 の群の 3 群間でパラメータを比較すると、糖尿病患者の割合が有意に増加し、LDL は CAC 進行の重症度が増加するにつれ有意に減少した (Table3)。上記 3 群における Lp (a) 濃度は、それぞれ 11.6 (6.8, 17.2)、8.6 (5.0, 20.3)、および 13.1 (4.1, 40.4) であり、グループ間で統計的有意差がでなかった ( $p=0.23$ ; Kruskal-Wallis 検定) (Figure2A)。Lp (a) > 30mg / dL の患者の割合は、CAC 進行患者群において、他の群より有意に高かった (進行なし; 5.4%、CAC 進行が 0 から 100; 7.7%、CAC が 100 以上; 26.3%) ( $p=0.03$ ) (Figure2B)。

#### Lp (a) 濃度と CAC 進行との間の関係

ロジスティック分析では、CAC > 100 群の年次進行に対する自然対数変換 Lp (a) のオッズ比に統計的有意差がなかった (OR : 1.49, 95% CI : 0.88-2.53,  $p = 0.13$ )。

ベースライン Lp (a) 濃度が 30mg / dL より高い群と低い群で、CAC 進行が 100 を超えるリスクを計算した (Table4)。結果、Lp (a) 濃度 > 30mg / dL の群は、<30mg / dL の群と比較し、CAC 進行のリスクが有意に増加した [粗モデル (OR : 4.72, 95% CI : 1.39-16.08; Model 1) すべての交絡変数調節後 (OR: 5.51, 95% CI: 1.28-23.68; Model 4)]。

#### [考察]

この研究は、スタチン療法を受けている高コレステロール血症患者における Lp (a) 濃度と CAC 進行との関連性についての、最初の報告である。スタチン療法で 100mg / dL 未満の LDL コレステロールとなった患者を 1 年間の追跡期間したところ、CAC 進行が > 100

である患者は、進行がないか又は CAC 進行が 100 未満である患者と比較して、Lp (a) が高値である割合がより高かった。Lp (a) が 30mg / dL を超えると、CAC が 1 年間で 100 を超えて進行するリスクが、Lp (a) <30mg / dL の患者と比較して 6.84 倍になると、ロジスティック解析により明らかにされた。

過去に行われた JUPITER trial において、スタチン療法下で、Lp (a) が高いほど CVD イベントのリスクが高かった。そのサブ分析で、ロスバスタチンは、ベースラインの Lp (a) 濃度との相互作用なしに、CVD の発生率を減少させることが報告された。今回の研究では、CAC 進行> 100 の患者の LDL は、CAC 進行 $\leq$ 100 の患者の LDL よりも低かった。まとめると、Lp (a) 濃度は、スタチン療法を受けている低 LDL の患者において、CVD イベントの重要な危険因子であり得ることが示唆される。

日常臨床の現場で、血中 Lp (a) 濃度を調節するための一般的な方法が確立していない。このため、Lp (a) の高い患者のアセスメントを行うこと（例えば、CAC を測定することなど）が、臨床上重要であると考えられる。

Lp (a) の臨床的カットオフ値に関しては、2016 年のカナダ心血管学会ガイドラインで、Lp (a) > 30mg / dl が危険因子であると考えており、とりわけ中程度リスクの患者および早期 CAD の家族歴のある患者、およびより若い患者での測定が提案されている。

大規模なメタアナリシスでは、Lp (a) > 30mg / dl での心筋梗塞のリスクが高くなることが示された。MESA 研究からのデータでは、CVD イベントのリスクを特定するための Lp (a) のカットオフ値は、人種によって 30mg / dL~50mg / dL と異なることが報告された。最近 Tsimikas らは、Lp (a) 濃度が左方変異しており、ほとんどの個体は正常範囲が 30mg / dL 未満であると報告している。

現在の研究では、Lp (a) 値の中央値は 10.2mg / dL であり、Lp (a) > 30mg / dL および> 40mg / dL の患者の割合はそれぞれ 9.5% および 3.4% であった。これらを考慮して、Lp (a) 高値のカットオフ値として Lp (a) > 30mg / dL を使用し、高 Lp (a) 濃度が CAC 進行の重要な危険因子であることを見出した。しかし、アジア人での適切なカットオフ値を決定するには、さらなる研究が必要である。

Lp (a) の上昇と CAC の発症との関連性のメカニズムは依然として不明であるが、複数の経路でアテローム性動脈硬化症の発症に影響し、CAC 進行に寄与すると考えられている。

Lp (a) 濃度が上昇すると、Lp (a) 粒子が動脈内膜内に閉じ込められアテローム性動脈硬化症につながる。アポリポタンパク B100 によって酸化リン脂質のキャリアとしても働き、炎症経路を介してアテローム性動脈硬化症を増加させる可能性が報告されている。また、

Lp (a) および酸化リン脂質は、CD36 / Toll-like 受容体の 2 経路を介したシグナル伝達によって、小胞体ストレスを受けたマクロファージにおいて、マクロファージアポトーシス

をおこすことが、報告されている。

本研究では、 $\text{Lp (a)} > 30\text{mg / dL}$  の患者は、低 LDL コレステロールおよびスタチン療法を受けている CAC 進行のリスクが有意に高かった。

CAC 発生および進行は、CVD リスクの予測のための優れた代用マーカーと考えられている。アジア人集団の横断研究では、 $\text{Lp (a)}$  濃度が CAC スコアと正の相関があると報告されたが、 $\text{Lp (a)}$  と CAC 進行との間に一般的な因果関係を示すことはできない。最近の健康診断のデータによれば、ベースライン  $\text{Lp (a)}$  濃度  $\geq 50\text{mg / dL}$  の症例は、 $\text{Lp (a)}$  レベルが  $50\text{mg / dL}$  未満の症例と比較して、CAC 進行のリスクが 1.33 倍に増加することが示唆されている。

本研究は、スタチン療法を受けている高コレステロール血症患者の  $\text{Lp (a)}$  と CAC 進行との間の関連を評価する最初の縦断研究である。

この研究にはいくつかの限界があります。

まず、スタチン療法を受けている高コレステロール血症患者の研究であるため、その結果は一般の人には適用できない。

第 2 に、エンドポイントとして実際の CVD イベントではなく、CAC 進行のみを分析している。CAC を定量するためのマーカーとしての Agatston スコアは、CVD イベントの予測のための優れた代用マーカーであるが、高濃度  $\text{Lp (a)}$  と CVD イベントとの間に関連があると結論づけることはできない。

第 3 に、経過観察期間は 1 年であった。追跡期間が長ければ、 $\text{Lp (a)}$  が CAC の進行に及ぼす影響が異なる可能性がある。

第 4 に、プラークの体積および形態の変化を評価することができなかった。結果として  $\text{Lp (a)}$  の変化と CAC の変化との関係は不明である。 $\text{Lp (a)}$  を低下させると CAC の進行にどう影響するかを評価するための前向き研究を行わなければ、この問題に対応できないと考えられる。

## [結論]

高  $\text{Lp (a)}$  ( $>30\text{mg/dL}$ ) は、スタチン療法を受けている高コレステロール血症患者における CAC 進行に影響を及ぼしていた。 $\text{Lp (a)}$  濃度を測定することは、CVD イベントのリスク評価および治療選択肢の補助となることが示唆された。